

장기기증을 위한 뇌사자 관리

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 중환자의학과¹, 외과²길은미¹ · 박재범²

Optimal Management of Brain Death Donor

Eunmi Gil, M.D.¹ and Jae Berm Park, M.D.²Departments of Critical Care Medicine¹ and Surgery², Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Since the Harvard criteria for brain death was proposed in 1968, deceased donor, mainly brain death donor (BD), organ transplantation has been performed worldwide and given the chance for a new life to patients suffering from end-stage organ disease. In Korea by the eager efforts promoting brain-dead organ donation, fortunately, the number of organ donations from the brain-dead has increased successfully in the last decade. However, the disparity between the number of patients awaiting organ transplantation on the list and the number of actual organ donations has become wider and the organ shortage remains a limitation for new lives by transplantation. Because of donor organ restriction, optimal management of brain-dead donors is increasingly important. In addition, the favorable clinical outcomes of recipients is directly associated with the well-preserved organ function of brain-dead donors, which can be accomplished by the maintenance of optimal perfusion. However the brain-dead condition leads to various and profound pathophysiological changes in the neuroendocrine and cardiovascular systems, and management of brain-dead organ donors usually includes active intensive care for maintaining organ function. Therefore, to enhance the potential organ graft function and increase the organ supply, physicians must have knowledge of the pathophysiology of brain death and must deal with rapid hemodynamic changes, endocrine and metabolic abnormalities, and respiratory complications. This article reviews the pathophysiologic changes resulting from brain death and the adequate management for maximizing use of organs recovered from brain death donors.

Key Words: Brain death, Organ donor, Hemodynamics, Hormone replacement therapy**중심 단어:** 뇌사, 장기기증자, 공여장기부족, 호르몬 치료

서론

국내에서는 1969년 생체 기증자 신장이식을 시작으로, 1979년 최초로 뇌사자 장기이식을 성공하였고, 이후 이식 관련 의료수준은 괄목할 만한 발전을 이루었으나, 여전히 생체이식이 더 높은 비율을 차지하고 있다. 1999년 장기 등 이식에 관한 법률이 제정되었고, 2000년에 장기이식 관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)가 설립되었으며, 2010년 한국 장기기증원(Korea Organ Donation Agency, KODA)이 출범되었다. 2011년에는 뇌사 추정자

Received September 1, 2015

Revised September 2, 2015

Accepted September 2, 2015

Corresponding author: Jae Berm ParkDepartment of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan
University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul
06351, Korea

Tel: 82-2-3410-3647, Fax: 82-2-3410-0040

E-mail: jbparkmd@gmail.com

신고제가 도입되어 뇌사자 장기이식 활성화를 위해 노력하고 있지만 아직 장기이식 대기자 수에 비해 장기 제공자의 수가 현저히 부족한 것이 사실이고 우리나라는 아직 뇌사자 장기이식이 활성화되지 못한 나라에 속한다. 2015년 7월 말 기준 21,625명의 환자들이 장기이식을 대기하고 있으며(간장 4,565명, 신장 15,444명, 췌장 837명, 심장 541명, 폐장 189명, 소장 20명, 췌도 29명) 이는 2000년 2,840명과 비교하여 약 7.6배 정도 증가되어 매우 빠른 증가추세를 보인다. 2014년에 446명의 뇌사장기기증자(deceased organ donor)로부터 1,445건의 장기기증이 진행되었다. 이는 2000년 52명의 뇌사장기기증자에 비해 비약적인 증가이지만, 절대적인 기증자의 수는 여전히 이식 대기자 수에 비교하여 부족한 현실이다.

공여장기가 부족한 현실에서 효율적인 장기의 분배 및 이식을 위해서는 잠재기증자에 대한 활발한 신고와 중환자전문의(intensivist)를 통한 세심하고 적극적인 관리가

중요하다. 최근 연구에서 잠재기증자 관리에서 중환자전문의가 포함된 팀을 적용 후 이식 가능한 장기구득의 수가 유의하게 증가함을 보고하였다(1). 중환자전문의의 참여가 증가함에 따라 뇌사자 관리에 중환자 치료에 적용되는 기준과 동일한 기준 적용이 확산되면서 뇌사자의 혈액학적 안정성 유지 및 장기구득의 향상을 보이고 있으나, 아직까지 뇌사자에 대해 특화된 표준관리지침은 매우 제한적이다(2,3). 이에 저자는 뇌사자의 병태생리적 변화에 대해 알아보고, 최근 보고된 연구들을 바탕으로 하여 적절한 뇌사자 관리 및 치료에 대해 기술하고자 한다.

뇌사의 정의(DEFINITION OF BRAIN DEATH)

뇌사판정을 위한 기준은 1968년 하버드 의과대학의 뇌사 정의 특별위원회(Ad hoc committee at Harvard Medical School)에서 뇌사의 정의 및 기준을 제시한 이후부터 논의

Table 1. Checklist for determination of brain death

다음의 선행조건 및 판정기준에 모두 적합하여야 한다.

1. 선행조건
 - 1) 원인질환이 확실하고 치료될 가능성이 없는 기질적인 뇌병변이 있다.
 - 2) 깊은 혼수상태로서 자발호흡이 없고 인공호흡기로 호흡이 유지된다.
 - 3) 치료 가능한 약물중독(마취제, 수면제, 진정제, 근육이완제 또는 독극물 등에 의한 중독)이나 대사성 또는 내분비성 장애(간성혼수, 요독성 혼수, 또는 저혈당성 뇌증)의 가능성이 없어야 할 것
 - 4) 저체온상태(직장온도가 섭씨 32°C 이하)가 아니어야 할 것
 - 5) 쇼크상태가 아니어야 할 것
2. 판정기준
 - 1) 외부자극에 전혀 반응이 없는 깊은 혼수 상태
 - 2) 자발호흡이 되살아 날 수 없는 상태로의 소실
 - 3) 두 눈의 동공이 확대 고정되어 있을 것
 - 4) 뇌간반사가 완전히 소실되어 있을 것
다음에 해당하는 반사가 모두 소실된 것을 말한다.
 - (1) 광반사(light reflex)
 - (2) 각막반사(corneal reflex)
 - (3) 안구두부반사(oculo-cephalic reflex)
 - (4) 전정안구반사(vestibulo-ocular reflex)
 - (5) 모양체척수반사(cilio-spinal reflex)
 - (6) 구역반사(gag reflex)
 - (7) 기침반사(cough reflex)
 - 5) 자발운동, 제뇌강직, 제피질강직 및 경련 등이 나타나지 아니할 것
 - 6) 무호흡 검사 결과 자발호흡이 유발되지 아니하여 자발호흡이 되살아날 수 없다고 판정될 것. 무호흡 검사가 불충분하거나 중단된 경우에는 뇌혈류검사로 추가 확인하여야 한다.
 - 7) 다음의 구분에 따른 방법에 따라 1)부터 6)까지의 규정에 따른 판정 결과를 재확인하였을 때에도 그 결과가 같을 것
 - (1) 뇌사판정대상자가 6세 이상인 경우: 1차 판정부터 6시간이 지난 후에 실시
 - (2) 뇌사판정대상자가 1세 이상, 6세 미만인 경우: 1차 판정부터 24시간이 지난 후에 실시
 - (3) 뇌사판정대상자가 생후 2개월 이상, 1세 미만인 경우: 1차 판정부터 48시간이 지난 후에 실시
 - 8) 다음의 구분에 따른 방법에 따라 뇌파검사를 시행하였을 때에 평탄뇌파가 30분 이상 지속될 것
 - (1) 뇌사판정대상자가 1세 이상인 경우: 7)에 따른 재확인 이후에 실시
 - (2) 뇌사판정대상자가 생후 2개월 이상, 1세 미만인 경우: 7)에 따른 재확인 이전과 이후에 실시

되어왔다(4). 논란의 여지는 있으나, 이는 최근까지 뇌사 정의의 근간으로 다음을 뇌사로 정의하였다. (1) 외부자극에 반응과 이해력이 없고, (2) 자발호흡과 움직임이 없으며, (3) 평탄뇌파와 (4) 뇌간반사(brain stem reflex)가 소실됨. 이러한 소견은 중추신경계 억제제(CNS depressant)의 사용이 없고 심부체온(직장체온)이 32.3°C 이상인 상태에서 나타나고, 24시간 후 재검에서 동일하게 나타나야 한다. 이후 여러 논의에서 자발호흡이 없는 뇌간을 포함한 전 뇌기능의 영구적인 소실을 뇌사로 정의하였으며(5), 2010년 The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology는 성인에서 뇌사판정을 위한 기준의 개정안을 제시하였다(6). 우리나라에서는 1999년 장기 등 이식에 관한 법률에 의해 제정된 기준으로 뇌사판정을 실시한다(Table 1).

뇌사자의 병태생리학적 변화 (PATHOPHYSIOLOGIC CHANGES IN BRAIN DEATH DONOR)

임상적으로 뇌사자의 병태생리학적 변화는 두개내압 상승에 의해 발생하는 2단계를 거쳐 발생한다. (1) 허혈이 진행되는 과정, (2) 뇌간기능의 소실로 뇌사가 완료된 과정. 두개내압의 상승에 따른 신경호르몬(neurohormonal) 및 호르몬(hormonal) 분비변화와 이로 인한 카테콜아민의 분비변화, 그리고 염증성 현상(proinflammatory phenomena) 등의 복잡한 상호작용이 뇌사자의 병태생리학적 변화에 기여한다. 이러한 여러 변화로 인해 매우 소수의 뇌사자만이 집중치료 없이 혈액학적으로 안정적이 상태로 유지되고, 대부분의 뇌사자는 적극적인 관리부재시 심혈관계를 포함한 다장기 기능부전으로 진행하게 된다. 또한 최근에는 확장 범주 제공자(expanded criteria donor, ECD)의 기증이 증가하고 있는 만큼 이식장기의 기능을 유지하기 위해 뇌사자의 관리 및 치료는 더욱 적극적으로 이루어져야 한다.

1. 심혈관계 변화(Cardiovascular change)

두개내압 상승에 의한 초기 허혈이 진행되는 과정에서는 뇌관류압의 부족에 대해 보상적으로 평균동맥압이 상승하게 된다. 뇌교(pons)의 압박은 Cushing reflex라 불리는 교감신경의 항진으로 고혈압과 서맥을 특징적으로 나타내고, 두개내압 상승이 진행하여 연수(Medulla Oblongata)가 압박되면 교감신경의 과항진으로 카테콜아민 분비가 증가되어 급격한 혈관수축 및 전신 혈관저항(systemic vascular

resistance, SVR)의 상승을 일으키고(7), 이로 인해 빈맥(중증 부정맥을 동반한), 고혈압, 그리고 급성 심근기능장애(acute myocardial dysfunction) 등의 증상을 나타내는 Autonomic storm이 발생하게 된다(8). 카테콜아민 분비 증가에 의한 Autonomic storm 및 oxygen-driven free radical의 생성은 스트레스유발 심근증(Stress induced cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy)을 일으킬 수 있다(9,10). 뇌사자에서 보이는 심장의 국소적인 벽운동 장애(regional wall motion abnormality)가 통상적인 관상동맥의 혈류공급영역과 맞지 않다면, 이는 관상동맥 심질환보다는 카테콜아민과 관련되어 나타난 스트레스유발 심근증일 가능성이 높다. 이러한 손상은 일시적이고 가역적이므로 초기 심초음파는 가능하면 카테콜아민을 제거하거나 최소량을 사용하고 있을 때 시행해야 한다. 또한 일시적인 심근손상은 대개 뇌사진행의 초기에 발생하며, 적극적인 뇌사자관리 이후 완벽히 호전될 수 있음을 인지하는 것이 매우 중요하다(11). 이러한 Autonomic storm은 대개 15~30분 정도, 때때로 수시간 정도 지속되고, 이후 심혈관 허탈(cardiovascular collapse)이 발생하게 된다(12).

두개내압 상승의 두번째 시기인 뇌간기능의 소실로 뇌사가 종결(brainstem death completion)되는 시기에는 교감신경계의 비활성화를 야기하여 혈관긴장도(vasomotor tone)의 상실을 유발하며, 혈청 카테콜아민 농도를 감소시키고, 심장자극(cardiac stimulation)을 감소시킨다. 결과적으로 심각한 혈관 확장이 발생하고, 심기능장애에 반하여 전부하 및 후부하가 함께 감소하여 심혈관 허탈이 유발된다.

2. 폐의 변화(Pulmonary change)

Autonomic storm은 좌심방압의 급격한 상승을 유발하고, 이는 폐 모세혈관압력의 증가를 초래하여 폐부종을 발생시킨다. 또한 뇌사로 인한 염증성 싸이토카인의 증가에 의해 폐 모세혈관 투과성이 증가하고, 이로 인해 폐부종이 발생하기도 한다. 이러한 생리적 변화 외에도 뇌사자들은 일반적으로 기도삽관이 되어있고, 기계환기를 하고있어 흡인성 폐손상이나 인공호흡기 연관 폐렴 등의 위험성을 가지고 있다(13).

3. 내분비계 변화(Endocrine change)

뇌사는 두개내압 상승으로 인해 뇌간의 허혈성 손상이 발생하고, 궁극적으로 경색이 유발되는 과정이다. 시상하부 뇌하수체 축은 특히 허혈성 손상에 취약하여 많은 뇌사자에서 뇌하수체 호르몬 결핍이 발생한다. 뇌사자의 약 80%에서 뇌하수체 후엽 호르몬인 바소프레신(Vasopressin)

생산 감소로 요붕증(diabetes insipidus)이 발생하며(14-16), 이는 과량의 수분소실 및 이로 인한 고나트륨혈증 등의 전해질 불균형을 야기한다. 뇌하수체 전엽 호르몬인 부신피질자극호르몬과 갑상샘자극호르몬의 분비 저하는 코티솔 및 갑상샘호르몬의 분비저하를 유한다(17). 이로 인해 뇌사자에서는 스트레스에 대한 생리적 반응이 감소하게 되므로 수액 및 약물적 치료 후에도 혈액학적으로 불안정한 경우 호르몬대체치료(Hormone replace therapy, HRT)가 필요할 수 있다.

4. 신기능의 장애(Renal function disturbance)

뇌사 상태의 혈액학적 불안정은 신혈류량(renal blood flow)과 사구체 여과율을 감소시키며, 뇌사상태가 pro-inflammatory process를 유발하여, 전신적으로 면역학적인 또는 비면역학적인 손상을 유발한다. 신장에서의 이러한 손상은 뇌사제공자 신장이식에서 이식편 지연기능(delayed graft function, DGF) 또는 급성 세뇨관 괴사(Acute tubular necrosis)를 빈번히 나타내며 특히 확장 범주 제공자(expanded criteria donor)에서 더욱 흔히 나타난다. 특히 장기 구득의 과정으로부터 장기이식의 과정에서 거칠 수 밖에 없는 허혈/재관류 손상(ischemic/reperfusion injury)의 과정에서 reactive oxygen species (ROS) 생성, 보체 활성화(complement activation), cytokine release, 염증과정 등은 이식편에서의 면역학적 반응 유도 과정을 유발한다(18).

5. 간기능의 장애(Hepatic function disturbance)

간에서는 뇌사 상태에서 간의 sinusoidal perfusion이 감소하고, glycogen이 고갈된다. 뇌사 상태의 혈액학적인 불안정과 pro-inflammatory process으로 인한 면역학적, 비면역학적 손상 그리고 이식 전·후의 허혈/재관류 손상(ischemic/reperfusion injury)으로 간이식의 결과에 영향을 미칠 수 있다. 아울러 뇌사 상태에서 흔히 보여지는 고나트륨혈증(hypernatremia)은 간이식 후에 수혜자의 환경에서 세포 내 물의 축적, 세포 용해, 사멸의 결과를 초래하기도 한다.

6. 혈액학적 불안정(Hemodynamic instability)

뇌사자의 혈액학적 불안정성은 심근수축력의 저하, 전부하 및 후부하 저하를 일으키는 복합적인 요소에 의해 발생한다(Fig. 1). 혈관확장에 의한 전신혈관저항(SVR) 감소와 더불어 전부하를 결정하는 정맥혈 용적이 다음과 같은 요인들에 의해 감소하는 경우가 많다. (1) 뇌하수체 허혈에 의한 요붕증, (2) 싸이토카인 상향조절(upregulation)에 의

한 모세혈관 투과성 증가, (3) 두개내압 상승을 치료하기 위해 시행한 만니톨 등의 고삼투압성 치료. 이와 더불어 동반된 산혈증, 빈혈, 저체온증, 저산소증, 전해질 불균형, 상대적 부신 기능부전(relative adrenal insufficiency), 패혈증 등이 뇌사자의 혈액학적 상태에 영향을 준다(19).

뇌사 기증자의 최적 관리(OPTIMAL MANAGEMENT OF BRAIN DEATH DONOR)

1. Goal directed management

대부분의 뇌사자관리 프로그램에서 제시하는 혈액학적 목표는 소규모 연구나 경험적 프로토콜로부터 도출된 것으로, 뇌사자에 특화된 대규모 연구 및 표준관리지침은 매우 제한적이다. 2002년 Crystal City consensus meeting에서 제시한 기증자 관리목표(donor management goal, DMG)는 다음과 같다. (1) 평균동맥압 60~70 mmHg, (2) 소변량

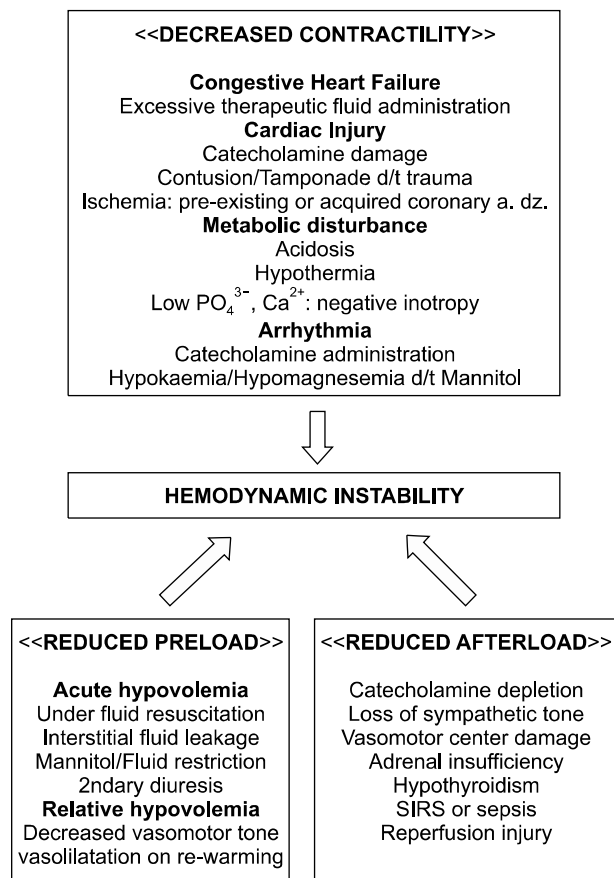


Fig. 1. Factors causing hemodynamic instability in the potential organ donor.

1~3 mL/kg/hr, (3) 소량의 vasoactive agent 사용(dopamine $\leq 10 \mu\text{g/kg/min}$), (4) 좌심실 박출률을 최소 45% 이상으로 유지(19,20). 이후 2006년 3월, Canadian Council for Donation and Transplantation에서 장기기증자 관리를 위한 권고안을 발간하였고(2), 2008년 6월, 이 권고안과 이전의 기증자 관리 목표에 대한 연구결과를 바탕으로 United Network for Organ Sharing (UNOS)에서 9개의 기증자 관리 목표를 제시하였다(Table 2)(21). 이 9가지 기증자 관리 목표가 최근까지 뇌사자관리 중 혈액학적 안정성을 유지하고, 고형장기 기능의 최적화를 유지하는 길잡이로 사용되고 있다.

많은 연구에서 기증동의 전 및 장기구득 전 기증자 관리 목표(DMG)의 달성이 뇌사자당 기증 장기수 증가를 보이고, 확장 범주 제공자에서도 3개 이상의 장기기증과 관련이 있음을 보인다. 하지만 약 15%의 잠재기증자만이 기증동의 당시 기증자 관리 목표(DMG)에 만족하는 상태이다. 이러한 연구결과들은 뇌사자의 관리 및 집중치료는 기증동의 후는 물론, 잠재기증자로 인식되는 시점부터 시작되어야 함을 강조하고 있다(21-23).

2. 심혈관계 관리(Cardiovascular management)

혈액학적 안정성을 유지하기 위한 뇌사자 심혈관계 관리의 큰 축은 수액치료와 혈압상승제의 사용으로 나누어 설명할 수 있다.

1) 수액치료(Fluid management)

뇌사자에서 수액치료의 일차목표는 적절한 혈관 내 용적과 심박출량을 유지함으로써 조직으로 혈액관류를 최대화하여 장기를 보존하는 것이다. 혈액학적으로 불안정한 뇌사자에서 수액치료(fluid resuscitation)를 위해 정질액(crystalloid) 500~1,000 mL를 빠른 속도로 정주할 수 있다. 수액치료를 통한 반응을 확인하기 위해서는 폐동맥도관 삽관이나 경심폐 열희석법(transpulmonary thermodilution)을 이용한 침습적 혹은 준 침습적 모니터링 및 심초음파를 사용하여 체액용적상태(volume status)를 주기적으로 확인해야 한다. 만약 폐가 이식대상으로 고려되지 않는다면 비교적 관대하게 수액치료를 시도할 수 있으나, 잠재적 폐 기증자에서는 체액용적상태 및 수액균형(fluid balance)을 적극적으로 모니터링 하여 폐 및 신장의 구득이 함께 진행될 수 있도록 해야 한다.

뇌사자의 수액치료에서는 정질액(crystalloid)을 우선적으로 사용한다. 주로 생리식염수나 락테이트 링거액이 사용되나, 뇌사자에서 이중 어떤 용액이 더욱 유리한지에 대

한 연구는 미미한 상태이다. 하지만 일반적으로 과염기성 대사성산증이 동반된 경우는 생리식염수의 사용이 비추천되고, 비슷하게 락테이트 링거액의 저삼투압성 효과와 전해질 조성이 일부의 뇌사자에서 추천되지 않는다. 만약 체액용적상태는 안정적이지만 고나트륨혈증이 교정되어야 한다면 5% DW와 같은 저장성 용액을 사용해야 하며, 심각한 대사성산증이 동반된 환자에서는 중탄산나트륨을 포함한 용액을 사용할 수 있다.

교질액(colloid)은 대부분 저혈압 교정을 위해 급속투여(bolus infusion)되며, 5% 알부민과 하이드록시에틸 스타치(hydroxyethyl starch, HES)가 중환자실에서 흔하게 사용된다. 하지만 뇌사자에서 HES의 사용은 급성 신손상, 응고장애, 간 세망내피계 내의 침착을 유발할 수 있고, 이식편 지연기능(DGF)과 이식편 부전(graft failure)의 발생을 증가시키는 것으로 보고되었다(24). 200-kDa에 비해 빠르게 분해되는 130-kDa의 저분자량 HES 용액은 부작용이 덜하고, 이식편 지연기능의 발생이 낮은 것으로 나타났다(25), 지금까지의 데이터로는 HES의 정규사용은 권장하지 않으며, 사용한다면 저분자량 HES로 투여량은 500~1,000 mL로 제한하는 것을 권한다.

심각한 빈혈은 조직으로의 산소공급이 부족할 수 있어 적혈구 수혈이 필요할 수 있다. 뇌사자에서 최적의 헤모글로빈 수치는 알려져 있지 않지만, 중환자 군에서는 7 g/dL 이상을 유지하도록 권하고 있다(26). 또한 장기구득 중 실혈을 예방하기 위해 수술 전 PT-INR 1.5~2.0 미만, 혈소판 50,000/ μL 이상을 유지해야 한다.

Table 2. United Network for Organ Sharing region 5 donor management goals

Donor Management Goals	Parameters
Mean arterial pressure	60~100 mmHg
Central venous pressure	4~10 mmHg
Ejection fraction	> 50%
Vasopressors	≤ 1 and low dose ^a
Arterial blood gas pH	7.3~7.45
Pao ₂ /Fio ₂	> 300
Serum sodium	135~155 mEq/L
Blood glucose	< 150 mg/dL
Urine output	0.5~3 mL/kg/hr over 4 hrs

^aLow dose of vasopressors was defined as dopamine $\leq 10 \mu\text{g/kg/min}$, neosynephrine $\leq 60 \mu\text{g/kg/min}$, norepinephrine $\leq 10 \mu\text{g/kg/min}$ and vasopressin $\leq 2.4 \text{ U/hr}$ (0.04 U/min).

2) 혈관수축제(Vasopressors)

체액량 부족을 교정한 후에도 혈액학적 목표 치에 도달하지 못한다면 혈관수축제(vasopressor agent)를 사용해야 하며, 이는 혈액학적 목표에 도달할 때까지 용량을 증가해야 한다. 심근수축력 효과와 혈관수축 효과를 함께 가지고 있는 도파민과 에피네프린, 심근수축력 효과가 있는 도부타민은 뇌사자의 심장수축력 저하가 동반된 경우 우선적으로 사용할 수 있고, 바소프레신, 노르에피네프린, 페닐에프린 등은 심장수축력이 보존된 전신 혈관저항 감소 쇼크에서 사용이 권장된다.

도파민(dopamine)은 심근수축력(inotropic) 효과와 혈관수축의 효과를 동시에 가지는 약물로, 일부 연구에서 저용량 도파민의 사용이 신장이식 후 투석의 필요성을 줄이고, 심장이식편의 기능을 향상시키는 것으로 보고되어 뇌사자 관리에서 전통적으로 1차 선택약물로 사용되었다(27-29). 하지만 아직 다른 혈관수축제보다 우선적으로 도파민을 권하는 것에 대한 데이터는 불충분하고, 패혈성 쇼크 환자군 대상의 연구에서는 1차 선택약물로 도파민과 노르에피네프린을 비교했을 때 사망률에는 차이가 없으나, 도파민을 사용한 군에서 부정맥의 발생이 높다고 보고하고 있어 특히 빈맥성 부정맥을 동반한 뇌사자에서 도파민 사용 시 주의해야겠다(30).

바소프레신(Vasopressin)은 뇌사 후 발생하는 혈관확장성 쇼크(vasodilatory shock)에 효과적이고 요붕증의 치료로 사용되며, 카테콜아민 요구량을 줄여준다(31). 바소프레신은 혈관 내 V1a 수용체와 산화질소 신호경로(NO signaling pathway), 칼륨 통로(K⁺ channel)에 작용하여 전신 혈관수축을 일으키며(32), 뇌사자관리 중 바소프레신의 사용은 노르에피네프린의 요구량을 줄여주고, 장기구득 개수 증가에 영향을 주는 것으로 나타나 최근 뇌사자의 혈액학적 관리에서 1차 혹은 2차 약제로 사용이 증가하고 있다(33). 노르에피네프린(Norepinephrine)은 전통적으로 뇌사자에서 도파민 요구량이 10 µg/kg/min 이상이거나, 혈액학적으로 심각하게 불안정한 경우 추가적인 혹은 2차 선택약제로 사용된다.

앞서 뇌사자관리시 평균동맥압을 60~100 mmHg를 유지하는 것을 목표로 한다고 했을 때(Table 2), 뇌사자 각각의 목표치가 다를 수 있음을 인지하는 것이 중요하다. 패혈증 환자를 대상으로 평균동맥압의 기준을 연구한 결과, 고혈압의 기왕력이 있었던 환자에서 좀 더 높은 평균동맥압(65~70 mmHg vs. 80~85 mmHg)을 유지했을 때 사망률에 차이는 없으나, 신대체요법이 필요한 급성신부전증의 발생이 감소했음을 참고하여(34), 고혈압의 기왕력이

있었던 뇌사자에서는 기저혈압의 80% 정도를 유지할 수 있는 높은 목표치를 설정해야겠다.

3) Arrhythmia

카테콜아민에 의해 유발된 빈맥과 같은 심혈관계증상은 esmolol과 같은 short-acting adrenergic antagonist를 통해 조절해야 하며, 일부에서는 이러한 치료가 심장구득을 향상시키는 것으로 보고한다(35). 서맥성 부정맥은 high-level vagal stimulation의 결과로, 많은 뇌사자에서 atropine 저항성을 보여 β-agonist 혹은 심박동 조율(pacing)이 필요하다. 저체온증에서 발생한 심실성부정맥은 통상적인 치료에 잘 반응하지 않고 재가온(rewarming)을 통한 체온 상승으로 개선이 된다.

3. 호흡기 관리(Pulmonary management)

관습적으로 잠재적 폐 기증자에서 기계환시기 1회 호흡량(tidal volume)을 10~15 mL/kg로 권장했었지만, 최근 유럽에서 뇌사자에게 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 환자에서 적용하는 폐 보호 환기 프로토콜(lung protective ventilation)과 유사한 기계환기를 적용한 결과 종래의 기계환기에 비해 약 2배 이상의 폐 구득이 증가함을 보였다(36). 그러므로 폐 기증이 예정된 뇌사자에서는 엄격하게 폐 보호 환기 프로토콜을 적용해야 하며, 이는 다음과 같다. (1) 1회 호흡량을 6~8 mL/kg, (2) 호기말 양압(positive end expiratory pressure, PEEP)은 8~10 cm, (3) 고평부압(plateau pressure) 30 cm 이하. 이 외에도 기관 내 흡인 시 폐쇄회로(closed circuit)를 사용하고, 무호흡 검사 중 PEEP을 유지하거나, 인공호흡기에서 분리되는 일이 발생 한 경우 폐포모집술(alveolar recruitment maneuver)을 시행할 수 있다. 또한 잠재적 폐 기증자에서 드러나지 않은 폐흡인과 감염에 대한 평가 및 기도청결을 위해 기관지내시경을 시행해야 하며(37), 일부 연구에서 고용량 스테로이드의 사용이 기증 폐의 기능 향상 및 기증 성공에 독립적인 인자로 보고하고 있어 폐기증자에서 고용량 스테로이드 투여를 적용할 수 있겠다(38,39).

4. 신기능 관리(Renal management)

중심정맥압(central venous pressure, CVP)의 과도한 상승은 정맥환류에 영향을 끼쳐 정맥압을 상승시키고, 이는 장기의 미세순환혈류(microcirculatory flow)를 저해한다. 신장은 정맥압 상승에 특히 영향을 받는 장기로, CVP가 과도하게 상승되는 경우 울혈로 인해 신피막하 압력이 상승하고, 신혈류량 및 사구체여과율(glomerular filtration

rate, GFR)이 감소한다(40). 패혈증 환자를 대상으로 한 많은 연구에서 CVP는 전부하와 수액치료반응(fluid responsiveness)을 반영하지 못하며, 8 mmHg 이상의 CVP는 사망률 증가 및 급성신부전의 위험인자임을 보였다(15,41,42). 뇌사자 대상의 연구에서는 CVP를 6 mmHg 혹은 10 mmHg 미만으로 유지했을 때 폐의 구독에 유의한 증가를 보이고, 이식신의 생존이나 이식편 지연기능 등의 발생에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다(43,44). 그러므로 뇌사자 관리에서 높은 CVP를 목표로 한 충분한 수액치료가 신장기능 회복에 유리할 것 이라고 여기던 관점에는 변화가 필요하다.

앞서 언급한 바와 같이 HES의 사용은 뇌사자의 급성신부전 및 이식편 지연기능과 이식편 부전을 유발할 수 있어 사용을 권장하지 않는다. 그리고 요붕증의 적절한 치료가 이식편 지연기능 발생 및 구독 전 creatinine level 저하에 도움이 된다(45).

5. 간기능 관리(Hepatic management)

냉허혈시간(cold ischemic time)을 최소화하고, 혈소판 수혈을 가능한 피하며, 혈청 나트륨레벨을 155 mEq/L 미만으로 유지하는 것이 간이식 후 이식편 부전의 발생을 감소시킨다(46-48). 또한 CVP를 6~10 mmHg로 유지하고, 높은 PEEP을 피하여 간 울혈을 예방하며, 간 내 글리코젠을 저장 할 수 있도록 적절한 영양공급을 하는 것이 간이식 실패율을 줄이는데 도움이 된다(49).

6. 호르몬 치료(Hormone replacement therapy)

뇌사자의 약 80%에서 순환부전(circulatory failure)을 보이고, 이는 장기부전으로 연결되어 결국 뇌사자의 장기 구독율은 약 25% 정도 밖에 되지 않는다고 보고되었다(50). 갑상샘 호르몬과 코티솔 결핍은 이미 순환부전의 원인 중 하나로 밝혀졌고(51,52), 뇌사자의 혈액학적 안정성을 위한 호르몬치료에 대한 연구는 1980년대부터 시작되었다(53). 이후 여러 연구들의 결과를 토대로 최근 영국 뇌사자 관리 가이드라인은 순환부전을 동반한 뇌사자에게 갑상샘 호르몬과 부신피질 호르몬 및 바소프레신을 투여할 것을 권고한다(19,20). 다양한 임상연구에서 이러한 호르몬 대체 치료가 혈액학적 안정성을 촉진하고, 장기기능의 향상 및 다장기 구독을 증가시키고, 이식 심장의 기능부전이 적은 것으로 보고한다(50,54). 하지만 일괄된 세가지 호르몬 병합치료에는 아직 논란의 여지가 있다.

1) Vasopressin

뇌사자에서 바소프레신 결핍은 요붕증을 발생시켜 부

적절한 이뇨작용과 저혈량증, 고삼투질농도, 고나트륨혈증을 유발하며, 요붕증의 진단기준에 맞지 않는 뇌사자라 하더라도 저혈압과 감소된 순환용적에 반응하는 압력반사 연관 바소프레신(baroreflex-mediated AVP) 분비에 장애가 있어 혈관수축이 저하되어있다(55). 그러므로 바소프레신은 요붕증의 동반 여부와 관련 없이, 적절한 수액치료 후에도 저혈압이 지속되는 경우 투여되어야 한다. 뇌사자에서 이상적인 바소프레신 용량은 확실히 정립되지 않았으나 고농도에서 심혈관계 부작용이 나타날 수 있으므로 패혈증과 같은 혈관확장성 쇼크에서 사용되는 최대 0.03~0.04 IU/min으로 제한할 것을 권고한다(56).

데스모프레신(Desmopressin, 1-desamino-8-D-arginine vasopressin)은 바소프레신 유사체로 V1 수용체보다 V2 수용체에 특이적으로 결합한다. 그러므로 데스모프레신의 일차적인 생물학적 특징은 항이뇨작용이고, 매우 미약한 혈압상승작용을 보여 저혈압이 동반되지 않은 요붕증에서 소변량의 조절 및 혈청 나트륨을 정상범위로 유지하기 위해 일차적으로 사용된다. 용량은 환자의 반응에 따라 다르나 대개 초회량으로 1~4 µg을 정맥 투여한다. 체액 저류 및 저나트륨혈증을 예방하고 추가용량을 결정하기 위해 소변 삼투질농도(osmolality), 소변량, 혈청 나트륨 농도를 모니터링 해야 한다. 일반적으로 추가적인 1~2 µg이 매 6시간마다 투여되며, 이보다 고용량도 안전하게 사용할 수 있다(16). 혈액학적으로 불안정하고 심한 고나트륨혈증이 함께 동반된 경우 바소프레신과 데스모프레신을 함께 사용할 수 있다.

2) Corticosteroids

뇌사로 인한 호르몬의 불균형은 혈액학적 불안정성과 염증성 면역 매개체의 상향조절을 유발하고, 이러한 반응은 이식 후 장기기능 저하와 관련이 있다(57). 많은 연구에서 뇌사자에서 부신피질 호르몬 치료는 뇌사-유발 염증반응을 감소시키고, 면역기능을 조절하여 기증자 장기의 질 및 이식 후 장기기능 향상에 영향을 준다고 보고하지만(38,54,58), 일부 연구에서는 부신피질 호르몬의 투여가 이식 후 장기기능과 무관한 것으로 보고하고 있어(33,59) 부신피질호르몬의 정규 투여에 대해서는 아직 논란이 있다. 또한 부신피질호르몬의 사용량에 대해서도 전통적인 고용량 투여(methyl prednisolone, MPD, 1,000 mg 정주, 혹은 15 mg/kg 정주, 혹은 250 mg 정주 후 100 mg/hr 지속 투여)와 저용량 부신피질호르몬 투여(hydrocortisone 300 mg 정주, 혹은 50 mg 정주 후 10 mg/hr 지속 투여)에 대해서도 논란이 있다. 저용량 투여 시 이식된 장기의 기능회복

및 구득 장기수에는 영향을 주지 못하나, 혈관수축제의 요구량을 감소시키고 순환부전의 회복에 도움이 되며 인슐린 요구량이 적고, 혈당조절이 용이함이 보고되었으며(14,60), 고용량 투여의 경우 폐 이식에 도움이 된다는 보고가 있어(38,39) 순환부전을 동반한 경우 부신피질호르몬 투여를 시행하며, 특히 폐 기증이 예정된 경우 고용량 투여를 고려해야겠다.

3) Thyroid hormone

전임상연구(preclinical trial)에서 뇌하수체 호르몬 결핍으로 인한 갑상샘 기능저하증은 심근 에너지 저장의 감소 및 심근기능 감소와 관련이 있고, T3를 포함한 복합 호르몬치료는 뇌사자에서 심부전을 회복시키는 것으로 알려져 있다(10,61). 이러한 결과를 바탕으로 뇌사자에서 혈액학적 불안정성을 개선하고 심기능 향상을 촉진하기 위한 치료로 갑상샘 호르몬 보충의 임상적용이 시작되었다. 하지만 뇌사 후 혈중 갑상샘 호르몬의 저하가 항상 혈액학적 불안정성과 연관되지는 않는다. 오히려 뇌사자의 이러한 갑상샘 기능이상은 진성 갑상샘 기능저하증보다는 정상적인 대사를 유지하기 위한 sick euthyroid syndrome과 관련이 있다는 보고가 있다(62,63). 결과들에서도 모든 연구가 임상적으로 유의한 결과를 보이고 있지는 않아 갑상샘 호르몬의 투여에 대해 논란의 쟁점이 되고 있으나(10,33, 62,64-67), 다수의 연구에서 심장수혜자의 생존율 향상을 보고하고 있어 심장이식과 관련하여 투여를 고려해야 하며, 일반적으로 사용되는 용량은 다음과 같다. T4 20 µg 정 주 후 10 µg/hr로 지속 투여, 혹은 T3 4 µg 정 주 후 3 µg/hr 지속 투여(33,54,64,68).

4) Insulin

뇌사는 다양한 호르몬 상태 변화를 일으키게 되는데, 이중 인슐린 저항성과 포도당 신합성(gluconeogenesis) 및 치료 중 포도당을 포함한 수액투여가 포도당 항상성유지에 악영향을 끼친다. 고혈당과 연관된 삼투성 이뇨작용이 수액부족과 전해질 불균형을 초래하고, 이는 기증장기에 악영향을 끼칠 것으로 여겨진다. 모든 장기에 대한 고혈당의 영향이 밝혀지지는 않았으나, 고혈당과 혈당의 변동폭이 클수록 장기구득 전 신기능 감소와 관련이 있고(69), 고혈당으로인 한 체세포의 과항진 및 고갈이 체장기증자의 세포기능에 잠재적인 해로운 영향을 줄 수 있기 때문에(70) 뇌사자에서 적극적인 혈당 조절이 필요하다. 목표 혈당에 대해서는 추가적으로 논의되어야 하겠지만, 대부분의 중환자실은 혈당을 180 mg/dL 미만으로 조절하는 프로

토콜이 있고, 이는 뇌사자에서의 적용에 적합할 것으로 생각된다(71).

7. 기타 고려 사항(Other specific considerations)

1) Hypothermia

뇌사자에서는 시상하부 기능부전으로 인한 체온조절작용(thermoregulation)의 상실과 대사량 감소, 갑상샘 호르몬 감소 등으로 인해 저체온이 나타난다. 전통적으로 뇌사자의 심부체온을 정상으로 유지하는 것을 권하고 있으나, 최근 연구에서 산혈증, 출혈, 응고장애 등의 급기증이 없다면 뇌사자의 체온을 34~35°C로 낮게 유지하는 것이 이식된 지연기능의 발생이 유의하게 낮다는 연구결과가 있어 저체온의 경우 무조건적인 재가온에 대해서는 재고해 보아야 할 필요가 있겠다(72).

2) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

온허혈시간(warm ischemic time)은 이식 후 장기기능의 예후에 큰 영향을 끼친다. 이런 이유로 ECMO는 심정지 후 제공자(donation after circulatory death, DCD)에서 장기구득 전 온허혈시간을 감소시켜 이식장기기능을 보존하기 위해 적용되기 시작했다. 심정지 후 제공자는 Maastricht criteria에 따라 구분된다(Table 3)(73). Class II 환자에서 ECMO를 적용하여 복부장기의 기증을 확대할 수 있다는 연구가 보고되고 있으며(74,75), Class III에 대한 ECMO의 사용이 일부 국가 일부 센터에서 시행되고 좋은 이식을 보고하고 있으나, ECMO가 환자의 치료를 위한 목적이 아니라라는 점에서 윤리적인 논란의 소지가 있다(76). DCD 자체가 국내 실정에 제한적이나 뇌사 판정 진행 중 또는 직후 장기구득을 대기하던 중에 혈액학적으로 매우 불안정하여 Class IV DCD로 진행 가능성이 있는 경우, 심정지 이전에 ECMO를 적용하여 장기의 관류를 보존하며 장기구득을 성공적으로 수행할 수 있다(77).

Table 3. Maastricht donation after cardiac death classification

Class	Description	
Maastricht I	Dead on arrival	Uncontrolled
Maastricht II	Unsuccessful resuscitation	Uncontrolled
Maastricht III	Awaiting cardiac death	Controlled
Maastricht IV	Cardiac arrest after brain stem death	Controlled
Maastricht V ^a	Cardiac arrest in a hospital inpatient	Uncontrolled

^aAdded in 2000.

3) Continuous renal replacement therapy (CRRT)

뇌사자관리에서 CRRT의 역할에 대해 확립된 적용기준 및 이로 인한 이식 후 장기기능에 대한 데이터는 미미하다. 일반적으로 중환자에서 적용되는 상황인 혈액학적 불안정성을 유발하는 대사성 산증, 전해질 불균형, 혹은 수액과잉으로 인한 산소화-환기의 장애 등이 동반된 경우 이를 교정하기 위해 적용할 수 있겠다.

결 론

장기이식은 뇌사자의 개념 정립 이후 뇌사자 장기이식의 경험과 같이 이식결과가 향상되어 왔다. 공여장기의 극심한 부족 환경에서 뇌사자의 병태생리적인 변화를 이해하고, 적극적인 뇌사자 관리를 통하여 장기의 손상을 최소화하고 기증 장기의 수를 극대화한다면 제한된 환경 속에서 장기 수혜의 순간을 고대하는 말기 장기 부전 환자들에게 새 삶의 기회를 넓힐 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM, Crippen DW, Tisherman SA, Shutterly K, et al. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:1517-21.
- Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, Greig PD, Brand T, et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ* 2006;174:S13-32.
- Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43:1291-325.
- A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-40.
- Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1995; 45:1012-4.
- Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:1911-8.
- Chiari P, Hadour G, Michel P, Piriou V, Rodriguez C, Budat C, et al. Biphasic response after brain death induction: prominent part of catecholamines release in this phenomenon. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:675-82.
- Novitzky D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. *Transplant Proc* 1997;29:3770-2.
- D'Amico TA, Meyers CH, Koutlas TC, Peterseim DS, Sabiston DC, Jr., Van Trigt P, et al. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors and deterioration of left ventricular function after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:746-51.
- Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 2006;82: 1396-401.
- Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:734-42.
- Van Bakel AB. The cardiac transplant donor: identification, assessment, and management. *Am J Med Sci* 1997;314: 153-63.
- Sutherland AJ, Ware RS, Winterford C, Fraser JF. The endothelin axis and gelatinase activity in alveolar macrophages after brain-stem death injury: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1040-7.
- Dhar R, Cotton C, Coleman J, Brockmeier D, Kappel D, Marklin G, et al. Comparison of high- and low-dose corticosteroid regimens for organ donor management. *J Crit Care* 2013;28:111. e1-7.
- Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278.
- Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 1992;54:851-7.
- Howlett TA, Keogh AM, Perry L, Touzel R, Rees LH. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. A possible role for hormonal replacement therapy. *Transplantation* 1989;47:828-34.
- Damman J, Daha MR, van Son WJ, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Seelen MA. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11:660-9.
- Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM,

- Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004;351:2730-9.
- 20) Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701-11.
- 21) Malinoski DJ, Daly MC, Patel MS, Oley-Graybill C, Foster CE 3rd, Salim A. Achieving donor management goals before deceased donor procurement is associated with more organs transplanted per donor. *J Trauma* 2011;71:990-5.
- 22) Malinoski DJ, Patel MS, Daly MC, Oley-Graybill C, Salim A; UNOS Region 5 DMG workgroup. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: results from the United Network for Organ Sharing Region 5 prospective donor management goals study. *Crit Care Med* 2012;40:2773-80.
- 23) Patel MS, Zatarain J, De La Cruz S, Sally MB, Ewing T, Crutchfield M, et al. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per expanded criteria donor: a prospective study from the UNOS Region 5 Donor Management Goals Workgroup. *JAMA Surg* 2014;149:969-75.
- 24) Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
- 25) Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanèse J, Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008;100:504-8.
- 26) Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
- 27) Schnuelle P, Yard BA, Braun C, Dominguez-Fernandez E, Schaub M, Birck R, et al. Impact of donor dopamine on immediate graft function after kidney transplantation. *Am J Transplantat* 2004;4:419-26.
- 28) Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1067-75.
- 29) Benck U, Hoeger S, Brinkkoetter PT, Gottmann U, Doenmez D, Boesebeck D, et al. Effects of donor pre-treatment with dopamine on survival after heart transplantation: a cohort study of heart transplant recipients nested in a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1768-77.
- 30) De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.
- 31) Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, Dark JH. Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead organ donors. *Transplantation* 1995;59:58-62.
- 32) Stoica SC, Satchithananda DK, White PA, Parameshwar J, Redington AN, Large SR. Noradrenaline use in the human donor and relationship with load-independent right ventricular contractility. *Transplantation* 2004;78:1193-7.
- 33) Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, Nightingale P, Wilson IC, Mascaro JG, et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:1771-80.
- 34) Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583-93.
- 35) Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, Charretier PA, Gregoire H, Devaux Y, et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation* 2006;82:1031-6.
- 36) Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2620-7.
- 37) Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, Macfarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:265-71.
- 38) Follette DM, Rudich SM, Babcock WD. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:423-9.
- 39) McElhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS. Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. *Clin Transplant* 2001;15:68-71.
- 40) Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:37-47.
- 41) Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
- 42) Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid

- resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.
- 43) Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA, Llorca J, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, et al. Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2352-6.
 - 44) Abdelnour T, Rieke S. Relationship of hormonal resuscitation therapy and central venous pressure on increasing organs for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:480-5.
 - 45) Blasco V, Leone M, Bouvenot J, Geissler A, Albanèse J, Martin C. Impact of intensive care on renal function before graft harvest: results of a monocentric study. *Crit Care* 2007;11:R103.
 - 46) Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996;61:410-3.
 - 47) Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2215-8.
 - 48) González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:565-73.
 - 49) Shah VR. Aggressive management of multiorgan donor. *Transplant Proc* 2008;40:1087-90.
 - 50) Salim A, Martin M, Brown C, Rhee P, Demetriades D, Belzberg H. The effect of a protocol of aggressive donor management: Implications for the national organ donor shortage. *J Trauma* 2006;61:429-33; discussion 33-5.
 - 51) Novitzky D, Cooper DK, Morrell D, Isaacs S. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988;45:32-6.
 - 52) Smith M. Physiologic changes during brain stem death--lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(9 Suppl):S217-22.
 - 53) Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Tjaalgaard MA. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain dead pigs: relevance to organ donation. *Cryobiology* 1987;24:1-10.
 - 54) Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75:1336-41.
 - 55) Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NM, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II244-6.
 - 56) Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
 - 57) Weiss S, Kotsch K, Francuski M, Reutzel-Selke A, Mantouvalou L, Klemz R, et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1584-93.
 - 58) Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, et al. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008;248:1042-50.
 - 59) Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, Steeds RP, Wilson IC, Thompson RD, et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation* 2009;88:582-8.
 - 60) Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care* 2014;18:R158.
 - 61) Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN. The pathophysiological effects of brain death on potential donor organs, with particular reference to the heart. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71:261-6.
 - 62) Goarin JP, Cohen S, Riou B, Jacquens Y, Guesde R, Le Bret F, et al. The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg* 1996;83:41-7.
 - 63) Masson F, Thicoipe M, Latapie MJ, Maurette P. Thyroid function in brain-dead donors. *Transpl Int* 1990;3:226-33.
 - 64) Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003;75:482-7.
 - 65) Salim A, Martin M, Brown C, Inaba K, Roth B, Hadjizacharia P, et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:405-9.
 - 66) Salim A, Vassiliu P, Velmahos GC, Sava J, Murray JA, Belzberg H, et al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg* 2001;136:1377-80.
 - 67) Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, Jones D, O'Callaghan G, Silvester W, et al. A systematic review and

- meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2012;40:1635-44.
- 68) Novitzky D, Mi Z, Sun Q, Collins JF, Cooper DK. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation* 2014;98:1119-27.
 - 69) Blasi-Ibanez A, Hirose R, Feiner J, Freise C, Stock PG, Roberts JP, et al. Predictors associated with terminal renal function in deceased organ donors in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2009;110:333-41.
 - 70) Gores PF, Gillingham KJ, Dunn DL, Moudry-Munns KC, Najarian JS, Sutherland DE. Donor hyperglycemia as a minor risk factor and immunologic variables as major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. *Ann Surg* 1992;215:217-30.
 - 71) NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
 - 72) Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med* 2015;373:405-14.
 - 73) Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893-4.
 - 74) Gravel MT, Arenas JD, Chenault R 2nd, Magee JC, Rudich S, Maraschio M, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Transplant* 2004;9:57-8.
 - 75) Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:162-70.
 - 76) Bernat JL, Capron AM, Bleck TP, Blosser S, Bratton SL, Childress JF, et al. The circulatory-respiratory determination of death in organ donation. *Crit Care Med* 2010;38:963-70.
 - 77) Migliaccio ML, Zagli G, Cianchi G, Lazzeri C, Bonizzoli M, Cecchi A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in brain-death organ and tissues donors: a single-centre experience. *Br J Anaesth* 2013;111:673-4.